

А. А. Романюк, Д. В. Моисеев

КРУШИНЫ ЛОМКОЙ КОРА: КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, СТАНДАРТИЗАЦИЯ**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

В статье представлен обзор современных научных данных о компонентном составе, фармакологических свойствах и методах анализа крушины ломкой коры. Доминирующими веществами данного вида лекарственного растительного сырья являются антраценпроизводные, которые обуславливают основной фармакологический эффект – слабительный. Комплекс биологически активных веществ растения проявляет также антибактериальную, противогрибковую, антиоксидантную и противоопухолевую активность.

Проанализирован ассортимент лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и сборов на основе крушины ломкой коры, зарегистрированных в Республике Беларусь, Российской Федерации, Республике Казахстан. Проведен сравнительный анализ методик контроля качества крушины ломкой коры в нормативной документации. Показана перспективность применения для стандартизации крушины ломкой коры метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: *крушины ломкой кора, фармакологические свойства, компонентный состав, высокоэффективная жидкостная хроматография, стандартизация.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья широко используются для лечения и профилактики заболеваний, поэтому их разработка и стандартизация остаются важным направлением современной фармацевтической отрасли [1–3].

Крушина ломкая (англ. Alder buckthorn, лат. *Frangula alnus* Mill.) – лекарственное растение, представляющее интерес для применения в медицине и фармации. Крушина ломкая является кустарником семейства крушиновые (*Rhamnaceae*), произрастающим по берегам рек и озер, а также в сырых негустых лесах Европы, Кавказа, центральных районов Западной Сибири. В качестве основной группы действующих веществ растение содержит антраценпроизводные, в связи с чем обладает слабительными свойствами [4, 5].

Цель настоящей статьи – обобщение и систематизация научных данных о компонентном составе, фармакологических свойствах и методах анализа крушины ломкой коры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись

публикации в научно-практических журналах, содержащие информацию о крушинах ломкой коре. Анализ ассортимента проводили по данным Государственных реестров лекарственных средств Республики Беларусь, Российской Федерации и Республики Казахстан. В работе использовали следующие методы: контент-анализ, сравнение и обобщение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**Компонентный состав крушины ломкой коры**

Основной группой действующих веществ крушины ломкой коры являются антраценпроизводные. Помимо этого, в растении содержатся другие органические вещества: флавоноиды (витексин, производные нарингенина) [6]; эфирные масла (гарианиол, лимонен, линалоол, терпинен-ол) [7]; сахара [8]; танины [9]; алкалоиды (франгалин, франгуфолин), а также макро- и микроэлементы (калий, кальций, марганец, железо, магний, медь, цинк, алюминий, никель, селен и др.) [10].

Свежесобранная кора крушины ломкой содержит первичный антрагликозид – франгуларозид, который обладает рвотными свойствами. Однако при хранении франгуларозид окисляется кислородом

воздуха, в процессе чего образуются глюкофрангулины (А и В) и франгулины (А и В), обуславливающие слабительный эффект. В связи с этим кору применяют после годичного хранения или ускоренного

окисления при температуре 100°C в течение часа [11].

Химические процессы, происходящие при окислении франгуларозид, представлены на рисунке 1.

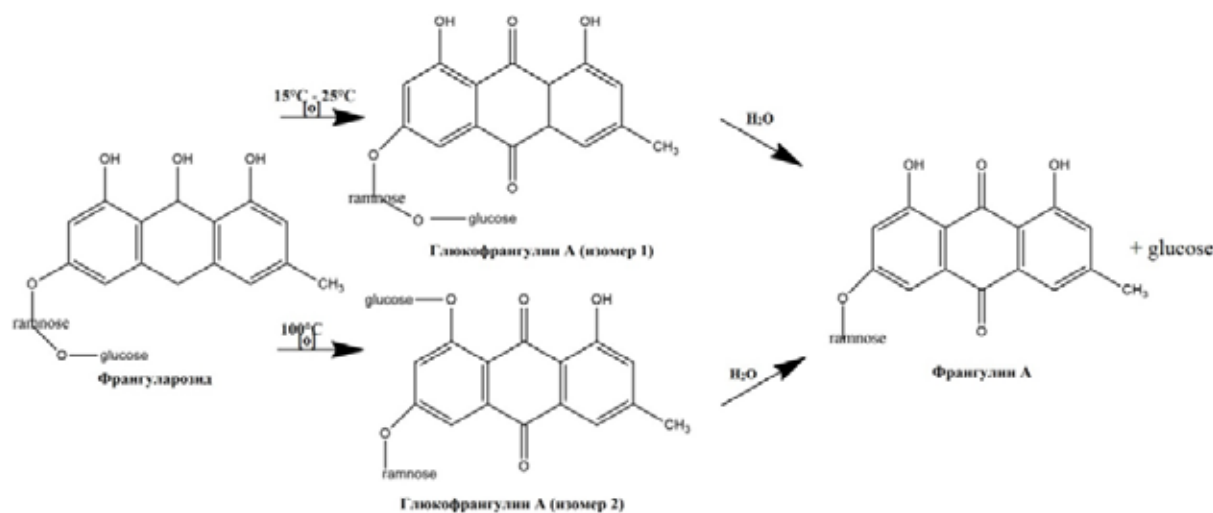


Рисунок 1. – Химические процессы, происходящие при окислении франгуларозид

Следовательно, если хранение лекарственного растительного сырья происходит при температуре от 15 °С до 25 °С, франгуларозид окисляется кислородом воздуха, превращаясь в глюкофрангулин А. При нагревании до 100 °С образуется изомер глюкофрангулина А [12].

Глюкофрангулин В и франгулин В вместо рамнозы содержат апиозу.

При изучении компонентного состава крушины ломкой с использованием тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии подтверждено, что франгулин А является доминирующим антрагликозидом растения [13–16].

Кроме франгулина А, в коре крушины ломкой обнаружены агликоны антраценпроизводных, такие как эмодин, реин, алое-эмодин, фисцион и хризофанол [17–21]. Их структурные формулы представлены на рисунке 2.

Количественное содержание агликонов антраценпроизводных установлено Кретег Д. и соавт. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: эмодин – 0,23 %, хризофанол – 0,01 %, фисцион – 0,09 %, алое-эмодин, реин – ниже предела количественного определения [22].

Спектрофотометрическим методом в соответствии с Европейской фармакопеей Males Z. и соавт. экспериментально определено, что в зависимости от произрастания содержание глюкофрангулинов в крушины ломкой коре составляет от 3,72 % до 7,63 % (длина волны 515 нм, после реакции глюкофрангулинов и магния ацетата), флавоноидов – от 0,02 % до 0,08 % (длина волны 435 нм, после предварительного кислотного гидролиза 25% кислотой хлористоводородной и реакции комплексобразования с алюминия хлоридом), фенольных кислот – от 0,91 % до 1,28 % (длина волны 505 нм, после реакции с натрия молибдатом). Всего полифенольных соединений обнаруживается 6,15 %–7,33 %, причем танины содержатся в количестве от 1,99 % до 2,42 %, другие полифенолы – от 4,16 % до 4,91 % (определение после взаимодействия с фосфорно-вольфрамовой кислотой) [23].

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь и Государственной фармакопеи Республики Казахстан содержание глюкофрангулинов в пересчете на глюкофрангулин А должно быть не менее 7,0 %, Государственной фармакопеи Российской Федерации – не менее 6,0 % [24–26].

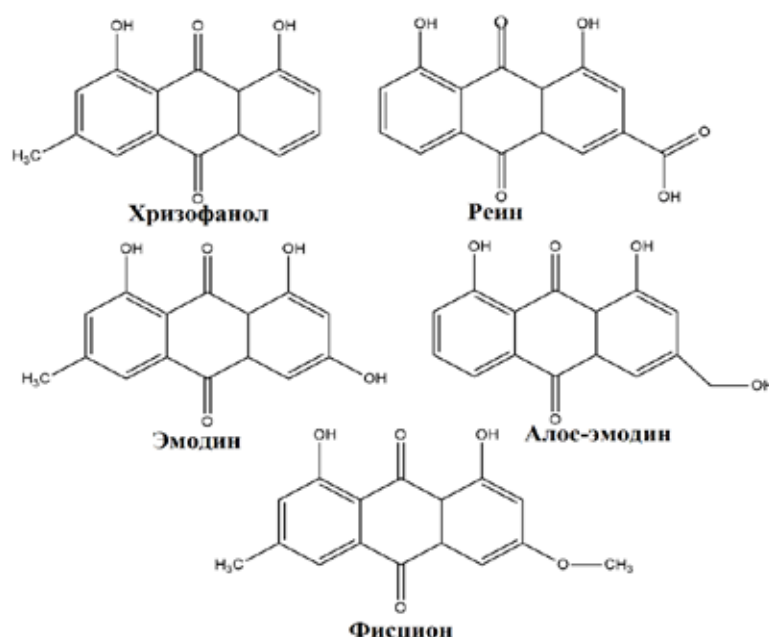


Рисунок 2. – Структурные формулы агликонов антраценпроизводных, содержащихся в крушины ломкой коре

Таким образом, химический состав крушины ломкой коры весьма разнообразный, однако доминирующей группой биологически активных веществ являются антраценпроизводные, по которым проводится стандартизация лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе.

Фармакологические свойства и применение крушины ломкой коры

Наличие в крушины ломкой коры антраценпроизводных обуславливает ее слабительное действие. Под воздействием микроорганизмов толстого кишечника происходит бактериальная активация антрагликозидов (гидролиз до агликонов), в результате чего усиливается перистальтика и замедляется всасывание жидкости слизистой оболочкой [27]. Слабительный эффект развивается также за счет ингибирования эмодином, содержащимся в растении, транспорта ионов (Cl-каналы) через клетки толстой кишки [28], что отмечается через 8–12 часов после приема лекарственного средства [29].

Лекарственные средства на основе крушины ломкой коры используют при курсовом лечении хронического запора, связанного с гипотонией толстой кишки («атонический запор»). Данные лекарственные средства могут назначаться

как слабительные средства при кратковременных запорах, например, после инфекционного заболевания, а также при вынужденном постельном режиме [30, 31]. Помимо этого, крушины ломкой кора входит в состав противогеморроидальных и желудочных сборов [32]. Ее применяют в виде отвара, а также в составе готовых лекарственных средств и сборов.

Лекарственные средства, лекарственное растительное сырье и сборы на основе крушины ломкой коры, зарегистрированные в Республике Беларусь, представлены в таблице 1.

Таким образом, лекарственные средства на основе крушины ломкой на фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлены в виде твердой лекарственной формы (таблетки) и измельченного растительного сырья, расфасованного в картонные коробки или фильтр-пакеты. Причем преобладает измельченное растительное сырье. Значительная часть зарегистрированных лекарственных средств произведена в Республике Беларусь.

Также нами проанализирован ассортимент лекарственных средств на основе крушины ломкой коры Российской Федерации, в результате чего установлено, что по состоянию на 01.01.2020 г. в Государственном реестре лекарственных средств

Таблица 1. – Лекарственные средства, лекарственное растительное сырье и сборы на основе крушины ломкой коры, зарегистрированные в Республике Беларусь на 01.01.2020 г. [33]

Торговое название	Форма выпуска	Производитель	Фармакотерапевтическая группа (код АТХ)
Крушины кора	Сырье растительное 100 г №1	ЗАО «БелАсептика» (Республика Беларусь), ООО «НПК Биотест» (Республика Беларусь), ООО «Калина» (Республика Беларусь)	Слабительные средства контактного действия (A06AB07)
	Сырье растительное 50 г №1	ООО «Калина» (Республика Беларусь)	
	Сырье растительное (фильтр-пакеты) 2,5 г №20	ЧАО «Лектравы» (Украина)	
Слабительный сбор №1 (крушины кора, крапивы листья, тысячелистника трава)	Сырье растительное 50 г №1	ЧАО «Лектравы» (Украина), ЗАО «БелАсептика» (Республика Беларусь)	Прочие слабительные средства (A06AX)
	Сырье растительное 75 г №1	ЧАО «Лектравы» (Украина)	
	Сырье растительное 250 г №1	«БелАсептика» (Республика Беларусь)	
	Сырье растительное (фильтр-пакеты) 2,0 г №20	ЧАО «Лектравы» (Украина)	
Желудочный сбор №3 (аира корневища, валерианы корневища с корнями, крапивы листья, крушины кора, мяты листья)	Сырье растительное 50 г №1	ЗАО «БелАсептика» (Республика Беларусь), ООО «Падис'С» (Республика Беларусь)	Прочие средства для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (A03AX)
	Сырье растительное 250 г №1	ЗАО «БелАсептика» (Республика Беларусь)	
	Сырье растительное (фильтр-пакеты) 1,5 г №20	ООО «Падис'С» (Республика Беларусь)	
Алак (порошок <i>Aloe capensis</i> , сухой экстракт коры крушины)	Таблетки №20	Познаньский завод лекарственных трав «Гербапол» (Польша)	Слабительные средства контактного действия (A06AB)
Викалин (висмута нитрат основной, магния карбонат основной, натрия гидрокарбонат, порошок коры крушины, порошок корневищ аира, рутин, келлин)	Таблетки №100	ПАО «Монофарм» (Украина)	Прочие противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (A02BX)

Российской Федерации представлены следующие наименования: крушины кора, желудочный сбор №3, противогеморроидальный сбор, крушины экстракта таблетки, викаир, крушины сироп, сбор слабительный №1, викалин [34]. В Казахстане зарегистрировано одно лекарственное средство на основе крушины ломкой коры – таблетки «Алакс» [35].

Таким образом, в Республике Беларусь на момент исследования зарегистрировано пять номенклатурных позиций лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и сборов на основе крушины ломкой коры, в Российской Федерации – восемь, в Казахстане – одна.

При сравнении слабительного действия сиропа и водного извлечения (отва-

ра) из коры отмечено, что отвар является наиболее эффективной жидкой лекарственной формой. Оценка слабительного эффекта произведена по степени увеличения массы кала у лабораторных крыс, которым внутрижелудочно введены исследуемые лекарственные формы. Установлено, что через 18 часов после введения дозы, при которой достигается максимальный слабительный эффект для обеих лекарственных форм (50 мг/кг в пересчете на антраценпроизводные), общая масса фекалий от одного лабораторного животного составляет в среднем в случае отвара – 13,37 г, а в случае сиропа – 11,39 г [36].

Помимо слабительного эффекта описано также проявление комплексом биологически активных веществ, содержащимся в растении, антимикробного и противовирусного действия [37–39]. В частности, Vacha A. и соавт. оценивали антимикробную активность с использованием метода диффузии в агар, для чего получали экстракт (25 г растительного сырья и 100 мл 0,1 М фосфатного буферного раствора (pH 7,0)). Биологически активные вещества растения проявляют активность против грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* (зона ингибирования $16,0 \pm 0,5$ мм), *Bacillus cereus* ($15,0 \pm 1,8$ мм), *Staphylococcus aureus* ($17,0 \pm 1,6$ мм), *Staphylococcus epidermidis* ($15,0 \pm 1,2$ мм), *Enterococcus faecalis* ($13,0 \pm 0,5$ мм) [37].

Sydiskis R. и соавт. получали глицериновый экстракт из крушины ломкой коры при нагревании и определяли его противовирусную активность, предварительно установив, что экстрагент не оказывает влияния на противовирусное действие. Полученное извлечение активно в отношении вируса простого герпеса (*HSV-1* и *HSV-2*), вируса ветряной оспы (*VZV*), респираторно-синцитиального вируса человека (*RSV*) [39].

Установлена противогрибковая активность крушины ломкой диско-диффузионным методом. Экстракт из коры, полученный с использованием метанола, оказывает противогрибковое действие на *Trichoderma viride* (процент ингибирования по отношению к контрольному лекарственному средству – 63 %), *Doratomyces stemonitis* (45 %), *Aspergillus niger* (41 %), *Penicillium verrucosum* (25 %), *Alternaria alternata* (39 %), *Aueobasidium pullulans* (46 %), *Mucedo mucor* (68 %) [40, 41].

Stef D. и соавт. оценивали антиоксидантную активность крушины, для чего получали извлечение из коры этиловым спиртом 50 % в соотношении 10 : 20 и проводили исследование, основанное на восстановлении железа (III) в присутствии лигандов, дающих окрашенные комплексы с ионами Fe^{2+} (метод FRAP (*ferric reducing antioxidant power*)), а также исследование, основанное на реакции 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила, растворенного в этаноле, с образцом антиоксиданта (метод DPPH (*diphenylpicrylhydrazyl*)). Биологически активные вещества растения проявляют высокую антиоксидантную активность – 5,19 ммоль/л и 16,24 % для методов FRAP и DPPH соответственно [42].

Несомненный интерес представляют исследования, выявившие потенциальную цитотоксическую активность антрахинонов против раковых клеток, что позволяет рассматривать данный вид лекарственного растительного сырья как возможный источник создания противоопухолевых лекарственных средств [43–45]. Например, Chen S. и соавт. показывают, что алое-эмодин обладает противоопухолевой активностью против клеток карциномы желудка человека, в механизме проявления которой лежит индукция апоптоза [43].

Методы определения антраценпроизводных в крушины ломкой коры

В настоящее время для качественного анализа крушины ломкой коры в Государственной фармакопее Республики Беларусь, Европейской фармакопее, Государственной фармакопее Республики Казахстан и Государственной фармакопее Российской Федерации используют тонкослойную хроматографию. Для пробоподготовки применяют спирт этиловый 70 %, а для хроматографического анализа – подвижную фазу, состоящую из воды, метанола и этилацетата в объемном соотношении 13 : 17 : 100, а также хроматографические пластинки со слоем силикагеля. Отличие методики, описанной в Государственной фармакопее Российской Федерации, заключается в том, что экстрагентом является спирт этиловый 96 %. Помимо этого, в подвижной фазе вместо метанола используют также спирт этиловый 96 % [24–26, 46]. В методиках, представленных в фармакопеях, стан-

дартным образцом является раствор барбалоина ((10S)-10-глюкопиранозил-1,8-дигидрокси-3-(гидроксиметил)-9(10H) антраценон), что является недостатком, поскольку данное вещество не содержится в крушине ломкой и соответственно не является веществом для идентификации. Методика, разработанная Куркиным В. А. и соавт., лишена этого недостатка: для анализа используют раствор стандартного образца франгулина А (подвижная фаза состоит из хлороформа, метанола и воды в объемном соотношении 26 : 14 : 3) [47].

Для идентификации антраценпроизводных в Государственной фармакопее Республики Беларусь, Европейской фармакопее и Государственной фармакопее Республики Казахстан описана реакция с раствором аммиака (аналитический эффект – красно-фиолетовая окраска), в Государственной фармакопее Российской Федерации – реакция с натрия гидроксидом (аналитический эффект – кроваво-красное окрашивание) [24–26, 46].

Для количественного определения антраценпроизводных крушины ломкой коры в нормативной документации используется спектрофотометрическая методика (измерение оптической плотности осуществляют при длине волны 515 нм). Однако она имеет ряд существенных, на наш взгляд, недостатков.

Во-первых, в представленной методике пробоподготовка является весьма трудоемкой: в Государственной фармакопее Республики Беларусь, Европейской фармакопее и Государственной фармакопее Республики Казахстан вначале проводят экстракцию метанолом 70 %, далее агликоны извлекают петролейным эфиром, затем проводят окисление восстановленных форм раствором железа хлорида (III), а также кислотный гидролиз и экстракцию полученных агликонов диэтиловым эфиром, после чего получают окрашенный раствор, используя магния ацетат. В Государственной фармакопее Российской Федерации отличие пробоподготовки заключается в том, что для экстракции используют спирт 80 % [25]. Боровикова Н. А. предлагает использовать для пробоподготовки 10 % раствор натрия гидроксид, а измерение оптической плотности продуктов, полученных в результате взаимодействия эмолина со щелочно-аммиач-

ной смесью, проводить при длине волны 510 нм [48].

Во-вторых, многостадийность предлагаемой методики может приводить к потере анализируемых веществ. В-третьих, ее специфичность и точность недостаточно высокие.

Ряд авторов для анализа крушины ломкой коры используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, практически лишенный перечисленных недостатков [22, 49–52]. Например, Shmygareva A. A. и соавт. пробоподготовку проводили спиртом этиловым 40 % на кипящей водяной бане при соотношении сырья и экстрагента 1 : 50 в течение 90 минут [49]. Kremer D. и соавт. осуществляли ультразвуковую экстракцию с помощью метанола и дальнейший гидролиз до агликонов кислотой хлористоводородной [22]. Kovacevic N. и соавт. использовали метанол для экстракции при соотношении сырья и экстрагента 1 : 45 [51].

Обобщенные данные по хроматографическим параметрам определения антраценпроизводных в крушины ломкой коры методом высокоэффективной жидкостной хроматографии приведены в таблице 2.

Таким образом, применение в анализе крушины ломкой коры современного, высокочувствительного и селективного метода, такого как высокоэффективная жидкостная хроматография, является весьма перспективным направлением в области стандартизации данного вида лекарственного растительного сырья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными действующими веществами крушины ломкой коры являются антраценпроизводные, что обуславливает ее слабительное действие. Также несомненный интерес представляют антибактериальные, противовирусные, антиоксидантные, противогрибковые и противоопухолевые свойства крушины ломкой коры, что требует ее дальнейшего изучения. Широкий спектр фармакологической активности дает основание считать растение перспективным для разработки лекарственных средств с «мягким» слабительным действием на его основе.

В ходе анализа ассортимента лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и сборов на основе кру-

Таблица 2. – Хроматографические параметры определения антрацен – производных в крушины ломкой коре методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Определяемые антраценпроизводные	Пробоподготовка	Характеристика хроматографической колонки	Состав подвижной фазы	Скорость подвижной фазы, мл/мин	Длина волны, нм	Литература
Франгулин А	Спирт этиловый 40%, кипящая водяная баня, соотношение сырья и экстрагента 1 : 50	ReproSil-Pur C18 300 ODS-3 (250×4,0 мм, 5 мкм)	Вода – ацетонитрил в 0,1% растворе трифторуксусной кислоты (80 : 20, об./об.)	0,5	420	[49]
Алое-эмодин, реин, эмодин, хризофанол, фисцион	Метанол, ультразвуковая ванна, соотношение сырья и экстрагента 1 : 10, кислотный гидролиз	GraceSmart RP18 (150×4,6 мм, 5 мкм)	Вода – метанол (40 : 60, об./об., 1 % раствор муравьиной кислоты)	0,7	435	[22]
Глюкофрангулин А и В, франгулин А и В	Ацетонитрил и раствор натрия гидрокарбоната, ультразвуковая ванна, соотношение сырья и экстрагента 1 : 200	MN Nucleodur C18 (125×4 мм, 3 мкм)	Вода и 1,25 мл/л фосфорная кислота (85%) (растворитель А), метанол – ацетонитрил (80 : 20, об./об.) (растворитель В)	1,0	435	[50]
Глюкофрангулин А и В, франгулин А и В	Метанол, соотношение сырья и экстрагента 1 : 45	ET Nucleosil 7 C18 (250×8 мм, 4 мкм)	Метанол – вода	1,0	320, 420	[51]
Франгулин А	Спирт этиловый 80 %, кипящая водяная баня, соотношение сырья и экстрагента 1 : 25	Zorbax SB C-18 (250×4,6 мм, 5 мкм)	Ацетонитрил и 0,01 М раствор калия дигидрофосфата pH 3,0 (60 : 40, об./об.)	1,0	435	[52]

шины ломкой коры, зарегистрированных в Республике Беларусь, установлено, что на фармацевтическом рынке преобладает измельченное растительное сырье, которое произведено в большинстве случаев в Республике Беларусь.

В области стандартизации крушины ломкой коры в некоторых случаях в нормативной документации остаются нерешенные проблемы: использование для идентификации стандартного образца, не содержащегося в растении, многостадийность, трудоемкость, а также невысокая специфичность спектрофотометрических методик количественного определения.

Оптимальным и перспективным методом качественного и количественного

определения антраценпроизводных в крушины ломкой коры, с позиции специфичности и простоты пробоподготовки, является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

SUMMARY

A. A. Romanyuk, D. V. Moiseev
ALDER BUCKTHORN BARK:
COMPONENT COMPOSITION,
PHARMACOLOGICAL PROPERTIES,
STANDARDIZATION

The article presents a review of current scientific data on the component composition, pharmacological properties and methods of alder buckthorn bark analysis. The dominant

substances of this type of medicinal plant raw material are anthracene derivatives which determine the main pharmacological effect – the laxative one. The complex of biologically active substances of the plant also exhibit antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activity.

The assortment of medicines, herbal raw material and collections based on alder buckthorn bark registered in the Republic of Belarus, the Russian Federation, the Republic of Kazakhstan is analyzed. A comparative analysis of the quality control methods of alder buckthorn bark in the regulatory documentation is made. Perspectivity of using the method of high performance liquid chromatography for standardization of alder buckthorn bark is shown.

Keywords: alder buckthorn bark, pharmacological properties, component composition, high performance liquid chromatography, standardization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Государственной программы развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь на 2016–2020 годы [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 28.12.2015 № 1096. – Режим доступа : <http://www.pravo.by/document/?guid=3871&p0=C21501096>. – Дата доступа : 25.12.2019.
2. Рыкова, С. М. Применение растительных препаратов при лечении запора / С. М. Рыкова // Трудный пациент. – 2018. – № 6. – С. 26–33.
3. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – № 2. – С. 56–63.
4. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения / под ред. Г. П. Яковлева. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 863 с.
5. Pharmakognosie. Phytopharmazie / Ed. R. Hansel, O. Sticher // Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2010. – 1451 p.
6. Романюк, А. А. Определение флавоноидов в крушины ломкой коре / А. А. Романюк, Д. В. Моисеев // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 74-ой научной сессии сотрудников университета, Витебск, 23–24 января 2019 г. – Витебск: ВГМУ, 2019. – С. 260–262.
7. Roudbaraki, S. J. Analysis of the volatile constituents of *Frangula alnus* Mill. from Iran / S. J. Roudbaraki, D. Nori-Shargh // Russian Chemical Bulletin. – 2016. – Vol. 65, №11. – P. 2770–2772.
8. Fatty oil, vitamin C and sugar in *Rhamnus catharticus* and *Frangula alnus* / N. Kovacevic [et al.] // Arch. Pharm. – 1991. – Vol. 41. – P. 181–184.
9. Anatomical analysis and phytochemical screening of *Frangula rupestris* (Scop.) Schur (Rhamnaceae) / J. Arsenijevic [et al.] // Botanica Serbica. – 2018. – Vol. 42 (2). – P. 231–239.
10. Почему растения лечат / М. Я. Ловкова [и др.]. – Москва : Ленанд, 2018. – 288 с.
11. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия: Учебник / Д.А. Муравьева, И.А. Самылина, Г. П. Яковлев. – М.: Медицина, 2007. – 656 с.
12. Tautomerism of the natural 1,8-dihydroxy-9,10-anthraquinones chrysophanol, aloe-emodin, and rhein / V. Fain [et al.] // Chemistry of Natural Compounds. – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 146–152.
13. Куркин, В. А. Сравнительное фитохимическое исследование коры крушины ломкой и плодов жостера слабительного / В. А. Куркин, А. А. Шмыгарева // Традиционная медицина. – 2012. – № 5. – С. 56–58.
14. Shmygareva, A. A. Comparative IR-spectrophotometry of laxatives herbal preparations based on bark of *Frangula alnus* Mill. and on fruits of *Rhamnus cathartica* L. / A. A. Shmygareva, V. A. Kurkin, A. N. Sankov // Journal of Medicinal Plants Studies. – 2015. – № 3(4). – P. 20–22.
15. Куркин, В. А. Антрагликозиды коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.) / В. А. Куркин, А. А. Шмыгарева, Е. Д. Даева, В. И. Каденцев // Химия растительного сырья. – 2012. – № 1. – С. 83–86.
16. Романюк, А.А. Идентификация антрахинонов в крушины ломкой коре / А. А. Романюк, Д. В. Моисеев // IV Гаммермановские чтения : сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 271–272.
17. Fully automated on-line flow-batch based ultrasound-assisted surfactant-mediated extraction and determination of anthraquinones in medicinal plants / M. Falkova [et al.] // Microchemical Journal. – 2014. – Vol. 116. – P. 98–106.
18. In-silico UHPLC method optimization

tion for aglycones in the herbal laxatives *Aloe barbadensis* Mill., *Cassia angustifolia* Vahl pods, *Rhamnus frangula* L. bark, *Rhamnus-purshianus* DC. Bark, and *Rheum palmatum* L. roots. / N. Meier [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22. – P. 1–12.

19. An optimized protocol for anthraquinones isolation from *Rhamnus frangula* L. / R. Goncalves [et al.] // *Natural Product Research*. – 2018. – Vol. 32, №3. – P. 366–369.

20. Comparative study of anthraquinones from embryogenic callus tissue and zygotic embryos of *Frangula alnus* and *Rhamnus catharticus* / N. Kovacevic [et al.] // *Pharmaceutical Biology*. – 2008. – Vol. 32. – P. 366–369.

21. Development of a rapid resolution HPLC method for the separation and determination of 17 phenolic compounds in crude plant extract / A. Misan [et al.] // *Central European Journal of Chemistry*. – 2011. – Vol. 9. – P. 133–142.

22. Anthraquinone profiles, antioxidant and antimicrobial properties of *Frangula rup-estris* (Scop.) Schur and *Frangula alnus* Mill. Bark / D. Kremer [et al.] // *Food Chemistry*. – 2012. – Vol. 31. – P. 1174–1180.

23. Quantitative analysis of glucofrangulins and phenolic compounds in Croatian *Rhamnus* and *Frangula* species / Z. Males [et al.] // *Acta Biologica Cracoviensias. Botanica*. – 2012. – Vol. 2. – P. 108–113.

24. Государственная фармакопея Республики Беларусь: 2-ое издание, II том. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. С. И. Марченко. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.

25. Государственная фармакопея Российской Федерации: IV том / МЗ РФ. 14-е изд. – М.: Медицина, 2018. – 7019 с.

26. Государственная фармакопея Республики Казахстан: III том / МЗ РК. – Астана: Жибекжолы, 2014. – 872 с.

27. Плотникова, Е.Ю. Место стимулирующих слабительных средств в терапии запоров / Е. Ю. Плотникова, В. Н. Золотухина, Т. Ю. Грачева // *Медицинский совет*. – Москва, 2016. – № 17. – С. 100–105.

28. Rauwald, H. Herbal laxatives: influence of anthrones–anthraquinones on energy metabolism and ion transport in a model system / H. Rauwald // *Phytomedicines of Europe*. – 1998. – Vol. 9. – P. 97–116.

29. Пустырский, И. Н. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / И. Н. Пустырский, В.Н. Прохоров. – М.: Махаон, 2000. – 655 с.

30. Хронические запоры. Лечение [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bsmu.by/page/6/4951>. – Дата доступа: 10.12.2019.

31. Тумаренко А. В. Современные подходы к фармакотерапии запоров / А. В. Тумаренко, В. В. Скворцов // *Лекарственный вестник*. – Волгоград, 2017. – С. 28–33.

32. Проктофитол (противогеморроидальный сбор) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.krls.ru/catalog/products/proktofitol/>. – Дата доступа: 10.12.2019.

33. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank/>. – Дата доступа: 01.01.2020.

34. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. – Дата доступа: 01.01.2020.

35. Государственный реестр лекарственных средств Казахстана [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ndda.kz/category/search_prep/. – Дата доступа: 01.01.2020.

36. Шмыгарева, А. А. Сравнительное исследование слабительного действия препаратов, содержащих антрагликозиды / А. А. Шмыгарева, В. А. Куркин, А. Н. Саньков // *Фармация*. – 2015. – № 3. – С. 220–221.

37. Purification and characterization of a newly serine protease inhibitor from *Rhamnus frangula* with potential for use as therapeutic drug / A. Bacha [et al.] // *Journal of Biotech Research*. – 2017. – Vol. 7, №2. – P. 1–13.

38. Izhaki, I. Emodin-a secondary metabolite with multiple ecological function in higher plants / I. Izhaki // *New Phytologist*. – 2002. – Vol. 155, №2. – P. 205–217.

39. Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants / R. Sydiskis [et al.] // *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. – 1991. – Vol. 35, №12. – P. 2463–2466.

40. Antifungal activity of *Rubia tinctorum*, *Rhamnus frangula* and *Caloplaca cerina* /

N. Manojlovic [et al.] // *Fitoterapia*. – 2005. – Vol. 76, №2. – P. 244–246.

41. Active antifungal substances from natural sources / D. Barnard [et al.] // *Archive for Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 7. – P. 116–145.

42. Total antioxidant and radical scavenging capacities for different medicinal herbs / D. Stef [et al.] // *Romanian Biotechnological Letters*. – 2009. – Vol. 14, №5. – P. 4704–4707.

43. Aloe-emodin-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells / C. Chen [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 2296–2303.

44. Cytotoxic effect of aloe-emodin on cancer and endothelial human cells / A. Yordanova [et al.] // *Comptesrendus de L'Academiebulgare des Sciences*. – 2017. – Vol. 70. – P. 229–236.

45. Emodin negatively affects the phosphoinositide 3-kinase/ AKT signalling pathway: a study on its mechanism of action / B. Olsen [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2007. – Vol. 39. – P. 227–237.

46. European Pharmacopoeia: EDQM. 9th Edition. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://online6.edqm.eu/ep900/>. – Дата доступа: 21.11.2019.

47. Куркин, В. А. Фитохимическое исследование коры крушины ломкой / В. А. Куркин, А. А. Шмыгарева // *Медицинский альманах*. – 2012. – № 1. – С. 218–220.

48. Боровикова, Н. А. Экстракционные препараты из коры крушины и методологические подходы к определению антраценпроизводных в них / Н. А. Боровикова //

Химия растительного сырья. – 2019. – № 2. – С. 73–81.

49. Shmygareva, A.A. Validated high-performance liquid chromatography method for quantitative determination of anthracen-derivatives in decoction, syrup and water-alcohol extract of *Frangulaalnus* Mill. bark / A. A. Shmygareva, V. A. Kurkin, A. N. San- kov // *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*. – 2016. – № 7 (3). – P. 35–38.

50. Validated method for the analysis of Frangulins A and B and Glucofrangulins A and B using HPLC and UHPLC / I. Rosenthal [et al.] // *Journal of Natural Products*. – 2014. – Vol. 77. – P. 489–496.

51. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous separation of emodin-type oxidized and reduced anthranoids / N. Kovacevic [et al.] // *Pharm. Sci*. – 1994. – Vol. 19. – P. 139–142.

52. Романюк, А. А. Оптимизация условий экстракции франгулина А в крушины ломкой коре методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / А. А. Романюк, Д. В. Моисеев // *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. – 2019. – № 4. – С. 291–295.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра стандартизации лекарственных
средств с курсом ФПК и ПК,
тел. моб.: +375 29 218 65 28,
Романюк А.А.

Поступила 17.02.2020 г.